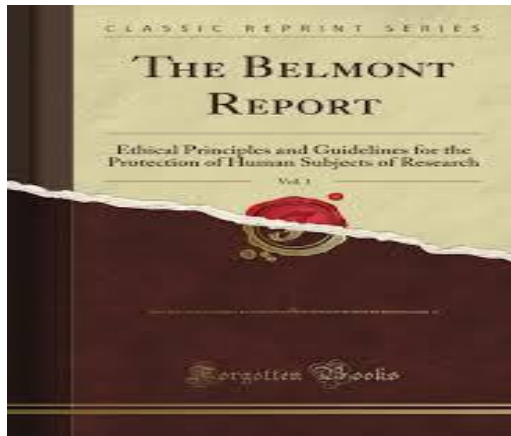
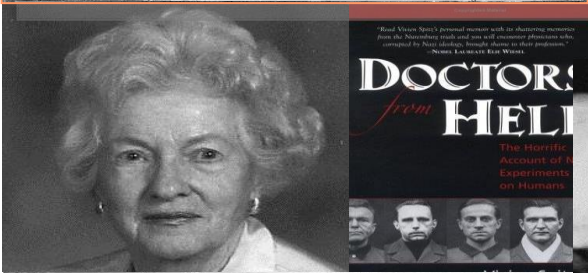
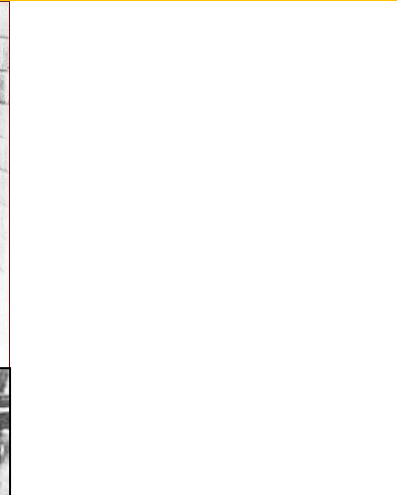
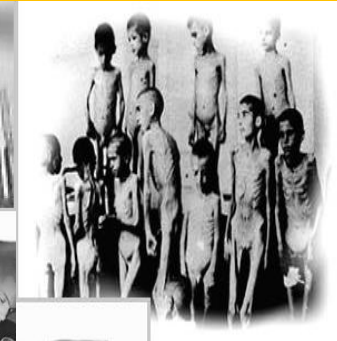


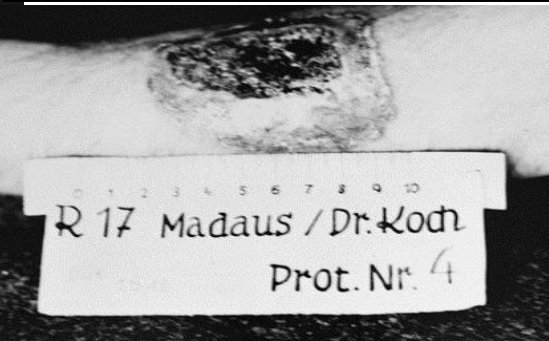
Ethical Regulations & Guidelines in Human Research



Historical Perspective



**DOCTORS
from
HELL**
The Horrifying
Accounts of
Experiments
on Humans



Nazi Medical Experiments (1940 S)

- Nazi physician and their assistants forced prisoners into participating.
- They did not willingly volunteer and no consent was given for the procedures.
- The experiments resulted in death, trauma, disfigurement or permanent disability, and as such are considered as examples of medical torture.



**Experiments on
twins**



Freezing experiments



Head injury



**Bone, muscle,
and nerve
transplantation
experiments**

Unit 731 (1937-1940 S)

- **1937-1945 : Japanese - Chinese World war II.**
- Thousands of men, women and children interred at prisoner of war camps were subjected to [vivisection](#), often without anesthesia.
- Prisoners had limbs amputated in order to study blood loss.



Commander of Unit 731



Weapon testing



*The Nazi Doctors
and the
Nuremberg Code*

*Human Rights in
Human Experimentation*



George J. Annas Michael A. Grodin

Nuremberg Code (1947 S)

As part of the verdict, the court enumerated some rule for “Permissible Medical Experiments”, now known as the “Nuremberg Code”. These rules include **10 principles**

- **Protect right (Principle 1)**
- **No coercion or constraint (Principle 1)**
- **Protect safety and well-being (Principle 4,5)**

Nuremberg Code (1947 S)

Principle 1: Protect right & no coercion

- The voluntary consent of the human subject is absolutely essential.
- Exercise free power of choice, without the intervention of any element of force, duress, overreaching or othe ulterior from constraint or coercion

Nuremberg Code (1947 S)

Principle 4-5: protect safety and well-being

- Principle 4: The experiment should be so conducted as to **avoid** all unnecessary physical and mental suffering and injury.
- Principle 5: No experiment should be conducted where there is an a priori reason to believe that death or disabling injury will occur; except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.

Jewish Chronic Disease Hospital New York 1960's



- Live cancer cells were injected into patients.
- Consent had been given orally, but did not include a discussion on the injection of cancer cells.
- Consent was not documented.

Thalidomide Study (1961 S)

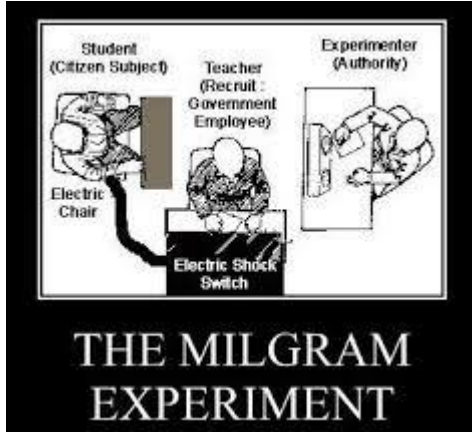


- Many patients did not know they were taking a drug that was not approved for use by the FDA, nor did they give informed consent.
- Some 12,000 babies were born with severe deformities due to thalidomide.



Amendments to the
FDA Act 1661

Milgram Experiment



- Obedience to authority figures was conducted by Yale University psychologist Stanley Milgram.
- **Deception** – the participants actually believed they were shocking a real person.
- **Protection of participants** - Participants were exposed to extremely stressful situations and psychological harm.



WMA: Declaration of Helsinki, 1964



- จัดทำโดยอาศัยหลักการใน Nuremberg code
- เป็น “The first international ethical guideline of research involving human”
 - I. Basic principles
 - II. Clinical research combined with professional care
 - III. Non-therapeutic medical research

WMA: Declaration of Helsinki, 2013

- เขียนโดยแพทยสมาคมโลก
- การวิจัยทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ การศึกษาตัวอย่าง หรือข้อมูลที่สามารถบ่งชี้ถึงตัวผู้ป่วย
- การวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ต้องผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยที่เป็นอิสระ
- สวัสดิภาพของผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นสิ่งพึงคำนึงก่อนประโยชน์ต่อวิชาการและสังคม
- ต้องมีการขอความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร
- การทดสอบวิธีใหม่ต้องเทียบกับวิธีที่ดีที่สุดเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน

WMA: Declaration of Helsinki, 2013



- Content has been reordered and the session title changed.
- In some session the word “should” has been replaced by the word “must”.
- Informed consent must be sought by an appropriately qualified individual.
- Negative or inconclusive results “must” be published.

Willow brook Hepatitis Study (1956-1972)

- Newly admitted mentally defective children were deliberately infected with the hepatitis virus.
- Researchers defended these children may acquire the infection at Willowbrook.



The Beecher article

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1966 by the Massachusetts Medical Society

Volume 274

JUNE 16, 1966

Number 24

Reprinted from pages 1354-1360.

SPECIAL ARTICLE

ETHICS AND CLINICAL RESEARCH*

HENRY K. BEECHER, M.D.†

BOSTON



- Described 22 published medical studies presenting **risk to subjects without their knowledge and approval.**
- Heightened awareness of researcher, public to the problem of **unethical research.**

Tuskegee Syphilis Experiment (1932-1972)



- An examination of the natural history of untreated syphilis .
- More than 400 black men with syphilis participated, and about 200 men without syphilis served as controls.
- In the 1940s, penicillin was found to be effective in the treatment of syphilis.
- The study continued, and the men were neither informed nor treated with the antibiotic.

US Regulation

(Department of Health and Human Service)

45 CFR 46

- Code of federal Regulation Title 45 Public welfare Part 46 Protection of Human Subject
 1. Subpart A- General policy
 2. Subpart B- Pregnant women, fetus, neonate
 3. Subpart C- Prisoner
 4. Subpart D- Children

Common rule

- Federal policy for the protection of human subjects, 2017

- ครอบคลุมการวิจัยทางชีวเวชศาสตร์และพฤติกรรมศาสตร์
- บังคับใช้กับสถาบันวิจัยที่ได้รับทุนจากรัฐบาลสหรัฐอเมริกา

CLASSIC REPRINT SERIES

THE BELMONT REPORT

Ethical Principles and Guidelines for the
Protection of Human Subjects of Research

Vol. I



Forgotten Books

The Belmont Report, 1979

Principal	Application
<p><u>Respect for Persons</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Individuals should be treated as autonomous agents (Privacy & confidentiality)	<p>Informed Consent</p>
<p><u>Beneficence</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Human participants should not be harmed- Research should maximize possible benefits and minimize possible risks	<p>Assessment of risks and benefits</p>
<p><u>Justice</u></p> <ul style="list-style-type: none">- The benefits and risks of research must be distributed fairly	<p>Selection of participants</p>

Consolidated HHS/FDA Regulation 1981

FDA Regulations

- Goal: Implement the National Commission's recommendations
- 1981: 21 CFR Part 50 (Informed Consent Regulations)
- 1981: 21 CFR Part 56 (IRB Regulations)
 - Subpart A: General provisions
 - Subpart B: Organization and Personnel
 - Subpart C: IRB Function and Operations
 - Subpart D: Records and Reports
 - Subpart E: Administrative Actions for Noncompliance
- 2001: 21 CFR Part 50, Subpart D – Additional Safeguards for Children in Clinical Investigations

- FDA explicitly required that consent form be dated as well as signed by the subjects or legally authorized representative (LAR)
- The HHS* regulation do not explicitly required consent forms to be dated.

*Department of health and human service

CIOMS/WHO Guidelines, 1982

- เน้นงานวิจัยที่เริ่มต้นและให้ทุนวิจัยจากประเทศที่พัฒนาแล้วนำไปดำเนินการวิจัยในประเทศด้อยพัฒนา

“ Helicopter Research ”

- เขียนโดยองค์การอนามัยโลก เป็นแนวทางจริยธรรมในคนที่เน้นเรื่อง การพิจารณาโครงการวิจัยของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยอิสระ และการคำนึงถึงผลประโยชน์ของอาสาสมัครวิจัย

“Post trial access to medicine”

CIOMS: The Council for international Organization of Medical Science

- ใช้ได้กับทั้งการวิจัยทางชีวเวชศาสตร์และสังคมศาสตร์
- ชื่อแนวทางฉบับแรกคือ

“International Ethical Guidelines for Biomedical research involving Human Subjects”

ปรับปรุงต่อมาในปี 2002 และ 2016

CIOMS 2016

International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans

Prepared by the Council for International
Organizations of Medical Sciences (CIOMS)
in collaboration with the
World Health Organization (WHO)



Geneva 2016

CIOMs 2016

- เปลี่ยนชื่อจาก **biomedical research** เป็น health-related research
- ให้ความสำคัญกับ **scientific value** และ **social value** ของงานวิจัย

*“Scientifically unsound research involving human **is unethical** in that it may expose them to risk or inconvenience for no purpose”*

GUIDELINE 1: SCIENTIFIC AND SOCIAL VALUE AND RESPECT FOR RIGHTS ...	1
GUIDELINE 2: RESEARCH CONDUCTED IN LOW-RESOURCE SETTINGS.....	3
GUIDELINE 3: EQUITABLE DISTRIBUTION OF BENEFITS AND BURDENS IN THE SELECTION OF INDIVIDUALS AND GROUPS OF PARTICIPANTS IN RESEARCH	7
GUIDELINE 4: POTENTIAL INDIVIDUAL BENEFITS AND RISKS OF RESEARCH..	9
GUIDELINE 5: CHOICE OF CONTROL IN CLINICAL TRIALS	15
GUIDELINE 6: CARING FOR PARTICIPANTS' HEALTH NEEDS	21
GUIDELINE 7: COMMUNITY ENGAGEMENT	25
GUIDELINE 8: COLLABORATIVE PARTNERSHIP AND CAPACITY-BUILDING FOR RESEARCH AND RESEARCH REVIEW.....	29
GUIDELINE 9: INDIVIDUALS CAPABLE OF GIVING INFORMED CONSENT	33
GUIDELINE 10: MODIFICATIONS AND WAIVERS OF INFORMED CONSENT	37

GUIDELINE 11: COLLECTION, STORAGE AND USE OF BIOLOGICAL MATERIALS AND RELATED DATA.....	41
GUIDELINE 12: COLLECTION, STORAGE AND USE OF DATA IN HEALTH-RELATED RESEARCH	47
GUIDELINE 13: REIMBURSEMENT AND COMPENSATION FOR RESEARCH PARTICIPANTS	53
GUIDELINE 14: TREATMENT AND COMPENSATION FOR RESEARCH-RELATED HARMS	55
GUIDELINE 15: RESEARCH INVOLVING VULNERABLE PERSONS AND GROUPS.....	57
GUIDELINE 16: RESEARCH INVOLVING ADULTS INCAPABLE OF GIVING INFORMED CONSENT	61
GUIDELINE 17: RESEARCH INVOLVING CHILDREN AND ADOLESCENTS	65
GUIDELINE 18: WOMEN AS RESEARCH PARTICIPANTS.....	69

ICH GCP, 1996

Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance

Additional copies are available from:
the Drug Information Branch (DIB-110),
Center for Drug Evaluation and Research (CDER),
5085 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (Tel) 301-827-4371
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
or
Office of Communications,
Training, and Membership Assistance (OTMA-40)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER),
1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1443,
<http://www.fda.gov/cber/guidance.htm>
(Fax) 301-827-2443 or 301-827-1844
(Voice Information) 800-835-4769 or 301-827-1800

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
April 1996
ICH

- The international Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- ออกแบบมาสำหรับการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ (clinical trial)
- ความร่วมมือระหว่าง FDA ของ US, EU, Japan ในการนำยาเข้าประเทศ
- อิงหลักที่แสดงใน Declaration of Helsinki

ICH GCP 2016

E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

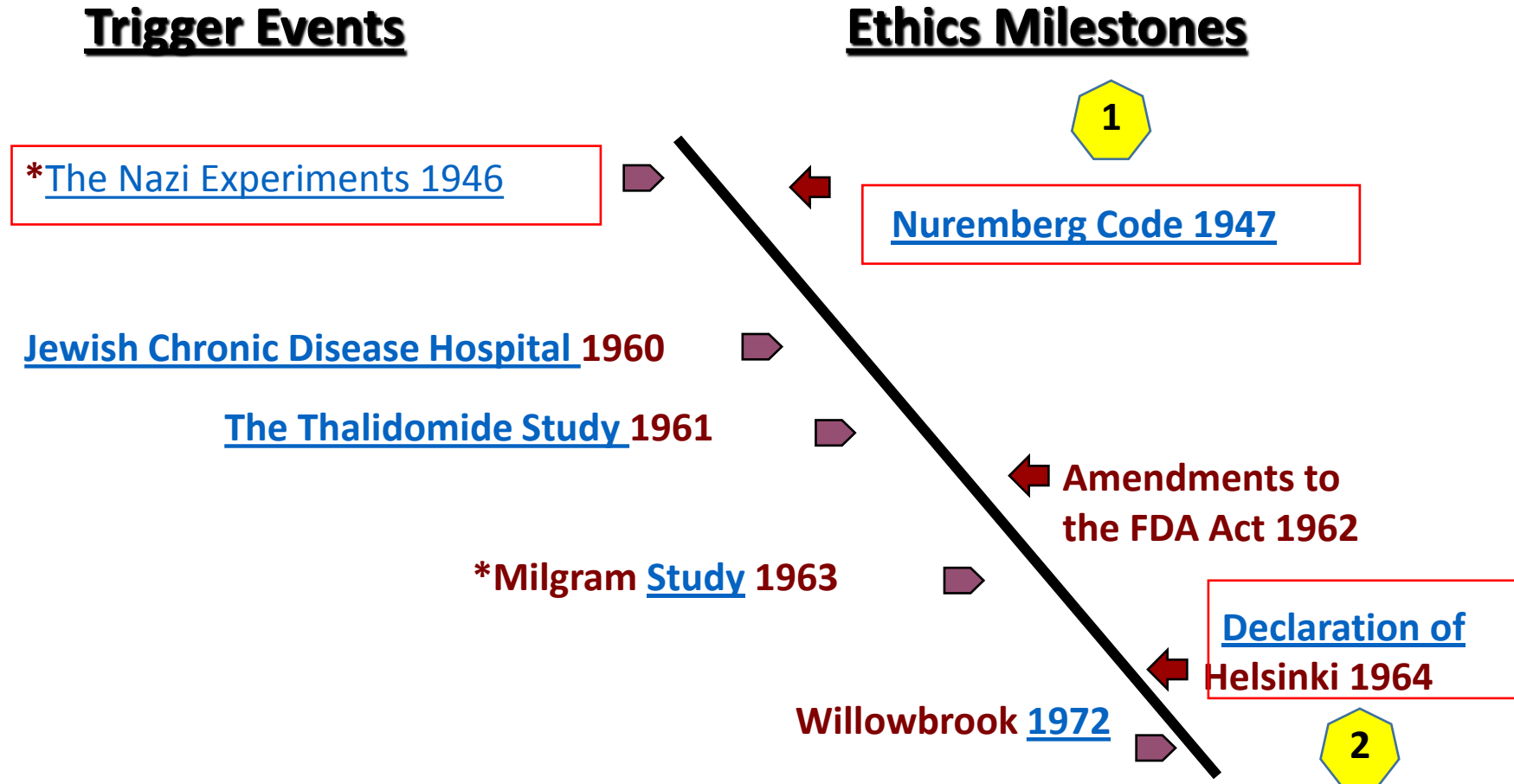
March 2018
Final

OMB Control No. 0910-0041 Expiration Date 09/30/2019
See additional PRA comments in section 9 of this guidance.

จัดหมวดหมู่ให้เข้าใจง่าย

- I. Glossary
- II. Principles
- III. Guidelines
 - IRB/EC
 - Investigator
 - Sponsor

Research Ethics Milestones



*From "Protecting Study Volunteers in Research" Dunn & Chadwick

Research Ethics Milestones

Trigger Events

*The Beecher Article 1966

*The Syphilis Study Expose

Ethics Milestones

US Federal Regulations

3

The Belmont Report 1979

Consolidated HHS/FDA
Regulations 1981

4

CIOMS Guidelines 1982

ICH GCP

5

National Bio- Ethics
Advisory Committee

การใช้แนวทางปฏิบัติสากล (guidelines)

- แนวทางต่างๆมีวัตถุประสงค์เดียวกัน คือ ปกป้องสิทธิ ความปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัคร
 - “ To ensure that the right, safety and well-being of research participants are protect”
- กลุ่มเป้าหมายหลักอาจแตกต่างกันในแต่ละ guidelines
 1. Declaration of Helsinki - แพทย์ที่ทำวิจัยทางการแพทย์
 2. CIOMS guideline – นักวิจัยทางสุขภาพ พฤติกรรมศาสตร์และสังคมศาสตร์
 3. ICH GCP - สำหรับการทดลองทางเภสัชภัณฑ์และเครื่องมือแพทย์

กฎหมายไทยและระเบียบที่เกี่ยวข้อง

- พ.ร.บ. สุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2550 (มาตรา 9)
- พ.ร.บ. สุขภาพจิต พ.ศ. 2551 (มาตรา 20)
- พ.ร.บ. คุ้มครองเด็ก พ.ศ. 2546 (มาตรา 4)
- พ.ร.บ. ข้อมูลข่าวสารของราชการ พ.ศ. 2540 (มาตรา 24)
- พ.ร.บ. คุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ. 2562

กฎหมายไทยและระเบียบที่เกี่ยวข้อง

- พ.ร.บ. ยา พ.ศ. 2510
- พ.ร.บ. อาหาร พ.ศ. 2522
- พ.ร.บ. เครื่องมือแพทย์ พ.ศ. 2551
- พ.ร.บ. เครื่องสำอาง พ.ศ. 2558
- พ.ร.บ. คุ้มครองและส่งเสริมภูมิปัญญาการแพทย์แผนไทย พ.ศ. 2542
- ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ที่เกี่ยวข้อง

แนวทางปฏิบัติในประเทศไทย

- สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ จรรยาวิชาชีพนักวิจัยและแนวทางปฏิบัติ
- ชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย “แนวทางจริยธรรมการทำวิจัยในคนในประเทศไทย” พ.ศ. 2550
- ชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย แนวทางจริยธรรมการทำวิจัยในเด็ก พ.ศ. 2556

หลักจริยธรรมการวิจัยสากล (สรุป)

- **Respect for autonomy**

หลักเคารพในบุคคล

- **Beneficence**

หลักผลประโยชน์

- **Justice**

หลักความยุติธรรม

Acknowledgement

- ผศ.ดร.นพ.ชัยชนะ นิ่มนวล. เอกสารการบรรยายหลักสูตร MFES. Ethical issues in Social & Behavioral research. 2016
- พ.อ.รศ.สุธี พานิชกุล. เอกสารการบรรยายหลักสูตร MFES. Overview of Ethical Issues in Different Types of Research. 2016
- รศ.ดร.นิमित มรกต. เอกสารการบรรยาย Human subject and protection. Ethical principles and guidelines, risks & benefit assessment. 2019

References

1. Trevor Smith. Ethics in Medical Research : a Handbook of Good Practice.
2. Bernard Lo. Ethical Issues in Clinical Research : A Practical Guide. 2010.
3. Robert Amders & Elizabeth A. Bankert. Institutional Review Board. 2011.